

УДК 616.374-008.64: 615.322

Л. В. Яковлева, Н. С. Чорна, Д. М. Бабенко
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ХАРКІВ

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОЗВИТКУ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ ЧЕРЕЗ 1 І ЧЕРЕЗ 3 МІСЯЦІ ВІД ПОЧАТКУ ІНДУКЦІЇ ІНСУЛІНЗАЛЕЖНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТА ВПЛИВ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ З ЛИСТЯ БЕРЕЗИ БОРОДАВЧАСТОЇ НА ЇЇ ПРОГРЕСУВАННЯ

При вивченні впливу густого екстракту з листя берези бородавчастої на розвиток діабетичної нефропатії при цукровому діабеті 1 типу, викликаному алоксаном, встановлено, що досліджуваний екстракт позитивно впливає на нирки на всіх етапах розвитку цукрового діабету, покращуючи функціональну активність їх через 1 місяць і зберігаючи клубочки, про що свідчить зменшення масового коефіцієнта нирок і екскреції білка через 3 місяці розвитку цукрового діабету.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: густий екстракт з листя берези бородавчастої, діабетична нефропатія, функція нирок.

ВСТУП. Цукровий діабет є фактором ризику ангіопатій, що є причиною високої інвалідизації та смертності [5]. На сьогодні діабетична нефропатія розвивається у третини хворих на цукровий діабет 1 типу і залишається головною причиною всіх випадків кінцевої стадії ниркової недостатності в індустріально розвинених країнах [4]. Традиційна терапія цукрового діабету основана на застосуванні цукрознижувальних препаратів та інсуліну. Але останнім часом зростає зацікавленість в пошуку речовин природного, а особливо рослинного, походження. Рослинні поліфеноли нормалізують вміст глюкози у тварин з експериментальним цукровим діабетом 1 типу [3], захищають їх від зневоднення, чинять ангіопротекторний ефект [2].

Метою даної роботи було вивчити вплив густого екстракту з листя берези бородавчастої (ГЕЛББ) на розвиток нефрологічної патології у щурів на тлі експериментального цукрового діабету, який тривав 1 і 3 місяці, порівняно з препаратом – драже “Канефрон® Н” виробництва фірми “Біонорика” (Німеччина) [7].

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Експеримент проведено у дві серії на білих безпородних щурах-самцях, яких у кожній серії досліджень поділили на 4 групи: негативний контроль (НК);

© Л. В. Яковлева, Н. С. Чорна, Д. М. Бабенко, 2013.

позитивний контроль (ПК); групу щурів, яким на тлі патології вводили суспензію ГЕЛББ; групу щурів, яким на тлі патології вводили драже “Канефрон® Н”. Тварини були рандомізовані за масою тіла. Цукровий діабет 1 типу викликали шляхом підшкірного введення алоксану [1]. Хворими вважали тільки тих тварин, в яких рівень цукру в крові був не нижчим 10 ммоль/л через тиждень після введення алоксану. Діагноз лікування у двох серіях дещо відрізнявся. Так, у серії, тривалість розвитку діабету в якій складала 1 місяць, лікування починали з другого дня після ін'єкції алоксану. В серії, в якій тривалість експерименту становила 3 місяці, лікування починали через тиждень після введення алоксану. Густий екстракт з листя берези бородавчастої вводили тваринам внутрішньошлунково в дозі 7 мг/кг (дозу визначено в скринінгових дослідженнях за гіпоазотемічною дією), драже “Канефрон® Н” – у дозі 20 мг/кг (дозу для щурів перераховано з добової дози для людини за допомогою коефіцієнтів видової чутливості Ю. П. Риболєвєва) [6]. В кінці кожної із серій експерименту у тварин визначали діурез за дві години в умовах водного навантаження, після чого щурів виводили з експерименту методом декапітації під легким ефірним наркозом. Визначали масу нирок для розрахунку масового коефіцієнта (МКН). У сироватці крові визначали концентрацію глюкози, сечовини, креатиніну, іонів натрію і калію,

в сечі – білка і креатиніну. Розраховували швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за кліренсом креатиніну. Отримані дані обробляли методом варіаційної статистики на рівні значимості 0,05 (розраховували середнє арифметичне і його стандартну похибку ($M \pm m$)). Для отримання статистичних висновків застосовували однофакторний дисперсійний аналіз, або критерій Крускала–Уоліса для даних, які не підлягають нормальному закону розподілення. При виявленні відмінностей між експериментальними групами використовували критерії Ньюмена–Кейлса для множинних порівнянь або критерій Манна–Уїтні.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Розвиток цукрового діабету в обох серіях супроводжувався вірогідним підвищенням концентрації глюкози і сечовини в крові (табл.). В першій серії експерименту, який тривав 1 місяць, маса тварин вірогідно не змінилася, в другій серії наприкінці 3-го місяця токсична дія глюкози і порушення метаболізму сприяли вірогідному зменшенню маси тварин у групі ПК. Тривала висока гіперглікемія призводила до структур-

них змін у нирках, про що свідчило вірогідне зростання в групі ПК у двох серіях МКН. Невірогідне зниження в першій серії експерименту ШКФ, порівняно з групою тварин НК, призводило до вірогідного накопичення в крові концентрації креатиніну і натрію. Діурез і екскреція білка при цьому були в нормі. Через 3 місяці відбулися компенсаторне вірогідне підвищення діурезу порівняно з групою НК та невірогідне зростання ШКФ, яке приводило до нормалізації концентрації креатиніну і натрію в крові, але у зв'язку зі збільшенням навантаження на фільтраційний бар'єр зруйнувалися клубочки ниркових тілець, на що вказувало вірогідне збільшення екскреції білка порівняно з групою НК. Під впливом ГЕЛББ в обох серіях у кінці експерименту спостерігали вірогідне, порівняно з групою ПК, зниження глюкози, але рівень гіперглікемії залишався все ж дуже високим. В обох серіях експерименту відзначали нормалізацію концентрації сечовини в крові, що свідчило про покращення білкового обміну в щурів. Підвищення МКН було вірогідно нижчим, ніж у групі тварин ПК. У першій серії експерименту введення ГЕЛББ нормалізу-

Таблиця – Вплив ГЕЛББ і препарату порівняння – драже “Канефрон® Н” на масу щурів, МКН, біохімічні показники крові та функціональний стан нирок на тлі цукрового діабету, викликаного алоксаном ($m \pm M$), Me ($LQ; UQ$)

Показник	НК	ПК	ГЕЛББ, 7 мг/кг	Канефрон® Н, 20 мг/кг
1 місяць				
n	5	8	8	8
Маса, г	287,0 \pm 13,9	257,5 \pm 10,1	286,3 \pm 10,7	263,8 \pm 15,6
МКН, %	0,32 (0,30;0,35)	0,44* (0,40;0,46)	0,38**/ (0,36;0,41)	0,42* (0,38;0,46)
Глюкоза, ммоль/л	3,00 \pm 0,07	13,63 \pm 0,99*	6,91 \pm 0,62**/	9,36 \pm 0,62**/
Креатинін, ммоль/л	0,065 \pm 0,003	0,097 \pm 0,005*	0,062 \pm 0,006**	0,074 \pm 0,009**
Сечовина, ммоль/л	4,54 \pm 0,28	7,33 \pm 0,74*	5,18 \pm 0,25**	5,78 \pm 0,65*
Натрій, ммоль/л	156,9 \pm 2,8	171,9 \pm 3,4*	156,6 \pm 3,8**	162,8 \pm 3,8
Калій, ммоль/л	4,61 \pm 0,13	4,35 \pm 0,10	4,08 \pm 0,21	4,29 \pm 0,14
Діурез, мл/100 г/2 год	1,93 (1,88;2,55)	2,23 (1,55;2,90)	1,58 (1,49;2,72)	1,27 (1,01;2,89)
ШКФ, мл/100 г/хв	0,15 (0,14;0,31)	0,10 (0,08;0,17)	0,15 (0,13;0,27)	0,21 (0,15;0,27)
Екскреція білка, мг/2 год/100 г	0,037 (0,027;0,041)	0,025 (0,024;0,033)	0,033 (0,029;0,040)	0,037 (0,031;0,042)
3 місяці				
n	8	8	8	7
Маса, г	368,4 \pm 16,1	206,3 \pm 15,3*	267,8 \pm 14,8**/	263,2 \pm 23,5**/
МКН, %	0,30 (0,30;0,32)	0,60* (0,55;0,65)	0,51**/ (0,50;0,55)	0,52**/ (0,47;0,59)
Глюкоза, ммоль/л	5,02 \pm 0,20	20,11 \pm 0,79*	16,11 \pm 1,26**/	16,41 \pm 2,35*
Креатинін, ммоль/л	0,057 \pm 0,003	0,061 \pm 0,003	0,060 \pm 0,002	0,063 \pm 0,003
Сечовина, ммоль/л	4,02 \pm 0,35	9,88 \pm 1,75*	5,78 \pm 0,62**	7,93 \pm 0,94*
Натрій, ммоль/л	121,4 \pm 5,3	115,6 \pm 3,5	105,3 \pm 5,3	103,1 \pm 3,4*
Калій, ммоль/л	4,10 \pm 0,16	3,69 \pm 0,112	3,46 \pm 0,13	3,76 \pm 0,24
Діурез, мл/100 г/2 год	2,58 (2,28;2,67)	3,15* (2,89;3,91)	3,01 (2,24;3,43)	2,86 (2,02;3,15)
ШКФ, мл/хв/100 г	0,34 (0,27;0,47)	0,41 (0,37;0,51)	0,39 (0,29;0,51)	0,43 (0,30;0,46)
Екскреція білка, мг/2 год/100 г	0,087 (0,042;0,099)	0,149* (0,113;0,186)	0,091** (0,067;0,105)	0,114 (0,069;0,156)

Примітки:

- 1) * – відхилення показника вірогідне відносно показника групи НК, $p < 0,05$;
- 2) ** – відхилення показника вірогідне відносно показника групи ПК, $p < 0,05$.

вало концентрацію креатиніну і натрію в крові, що свідчило про мобілізацію адаптаційних резервів. У другій серії експерименту на тлі нормалізації показників крові спостерігали нормальні показники екскреції білка, що вказувало на збереження структур нирок. Позитивний ефект препарату порівняння – драже “Канефрон® Н” був менш вираженим. У першій серії експерименту відзначали вірогідне зниження глюкози і креатиніну в крові. У другій серії експерименту вірогідно зросла маса тварин і знизився МКН порівняно з групою ПК. Але концентрація сечовини в крові була віро-

гідно вищою відносно групи тварин НК, а також не була вірогідно знижена екскреція білка із сечею ($0,112 \pm 0,018$) в другій серії експерименту, що можна розцінити як недостатній вплив на збереження структур і функцій нирок.

ВИСНОВКИ. Експериментальна модель цукрового діабету в щурів дає можливість спостерігати розвиток патологічних процесів у нирках в динаміці. Густий екстракт з листя берези бородавчастої перевищує ефективність драже “Канефрон® Н” за попередженням розвитку діабетичної нефропатії.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Влияние обзидана (пропранолола) и пирогенала на проявления аллоксанового диабета у крыс / И. А. Волчегорский, О. Л. Колесников, В. Э. Цейликман [и др.] // Пробл. эндокринологии. – 1997. – **43**, № 2. – С. 38–41.
2. Дрель В. Р. Нефропротекторна дія виноградних вин у щурів із експериментальним цукровим діабетом / В. Р. Дрель, Н. О. Сибірна // Біологічні студії. – 2009. – **3**, № 3. – С. 59–68.
3. Исследование влияния полифенольного концентрата “Еноант” на развитие сахарного диабета / А. Л. Загайко, Л. Н. Воронина, О. А. Красильникова [и др.] // Укр. біофармац. журн. – 2009. – № 5. – С. 6–13.
4. Красний М. Р. Вплив вітаміну С на стан гемокапілярів нирок при стрептозотоциновому діабеті у щурів / М. Р. Красний // AML XVI. – 2010. – № 2. – С. 89–93.
5. Малоштан Л. М. Вплив адіахрому на стан коагуляційного гомеостазу при цукровому діабеті II типу / Л. М. Малоштан, Б. М. Медведєв, О. А. Щербак // Клін. фармація. – 2010. – **14**, № 3. – С. 54–56.
6. Рыболовлев Ю. П. Токсикологические аспекты безопасности готовых лекарственных форм / Ю. П. Рыболовлев, Д. П. Сидяров, Н. И. Афонин. – М., 1981. – С. 9.
7. Юрьев К. Л. Канефрон Н при нефрологической патологии у пациентов с сахарным диабетом и метаболическим синдромом / Юрьев К. Л. // Укр. мед. часопис. – 2008. – **66**, № 4. – С. 65–70.

Л. В. Яковлева, Н. С. Чорна, Д. М. Бабенко
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, ХАРЬКОВ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗВИТИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ ЧЕРЕЗ 1 И ЧЕРЕЗ 3 МЕСЯЦА С НАЧАЛА ИНДУКЦИИ ИНСУЛИНЗАВИСИМОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА И ВЛИЯНИЕ ГУСТОГО ЭКСТРАКТА С ЛИСТЬЕВ БЕРЕЗЫ БОРОДАВЧАТОЙ НА ЕЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЕ

Резюме

При изучении влияния густого экстракта с листьев березы бородавчатой на развитие диабетической нефропатии при сахарном диабете 1 типа, вызванном аллоксаном, установлено, что исследуемый экстракт оказывает положительное действие на почки на всех этапах развития сахарного диабета, улучшая функциональную активность их через 1 месяц и сохраняя клубочки, о чем свидетельствует уменьшение массового коэффициента почек и экскреции белка через 3 месяца развития сахарного диабета.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: густой экстракт с листьев березы бородавчатой, диабетическая нефропатия, функция почек.

THE COMPARATIVE CHARACTERISTIC OF THE DEVELOPMENT OF DIABETIC NEPHROPATHY AFTER 1 AND 3 MONTH FROM THE BEGINNING OF INDUCTION OF INSULINE-DEPENDENT DIABETES AND IMPACT OF THE DENSE EXTRACT FROM LEAVES OF THE SILVER BIRCH AT ITS PROGRESSION

Summary

In studying of the effect of dense extract from leaves of the silver birch on the development of diabetic nephropathy of the I type, caused by alloxan, it was found that the investigated extract had a positive effect on kidneys state at all stages of the development of diabetes by improving their functional activity after 1 month and keeping the glomeruli, as evidenced by the reduction of the mass ratio of kidneys and urinary protein excretion after three months of diabetes.

KEY WORDS: dense extract from leaves of the silver birch, diabetic nephropathy, renal function.

Отримано 15.05.13

Адреса для листування: Н. С. Чорна, Національний фармацевтичний університет, вул. Мельникова, 12, Харків, 61002, Україна,
e-mail: cndlnfau@mail.ru